

sp.zn.sukls230171/2020
a sukls217927/2020

SOURHN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bromhexin KM 12 mg/ml perorální kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku (23 kapek) obsahuje: bromhexini hydrochloridum 12 mg

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku (23 kapek) obsahuje 863 mg propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální kapky, roztok.

Čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok, aromatické vůně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je indikován jako expectorans a mukolytikum.

Sekretolytická terapie při akutních a chronických průduškových a plicních onemocněních, při nichž dochází k poruchám tvorby hlenů a jejich transportu a vylučování.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Bromhexin KM se podává 3x denně, dle následujícího doporučení:

Dávkovací schéma:

	<i>Jednotlivá dávka</i>	<i>Odpovídající denní dávka</i>
Dospělí a dospívající nad 14 let	15-30 kapek	90 kapek 24 – 48 mg bromhexinu HCL
Děti od 6 do 14 let a pacienti s váhou pod 50 kg	15 kapek	45 kapek 24 mg bromhexinu HCL
Děti od 2 do 6 let	8 kapek	24 kapek 12 mg bromhexinu HCL

Upozornění: při těžkých poruchách funkce jater a ledvin musí být dávkování individuálně posouzeno. Dávkování musí být sníženo, a to buď snížením dávky nebo prodloužením intervalu

podávání.

Způsob podání

Perorální podání

Délka trvání léčby

O délce léčby je nutno rozhodnout individuálně podle indikace a průběhu onemocnění.

Bromhexin KM se doporučuje podávat s malým množstvím tekutiny. Uvolňování hlenů je podporováno podáváním dostatečného množství tekutin.

Bromhexin KM se nemá bez konzultace s lékařem užívat déle než 4-5 dnů.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Bromhexin 12 KM - kapky nesmí být pro obsah levomentholu a silice máty rolní užíván pacienty s astma bronchiale nebo jinými onemocněními dýchacích cest, která souvisí s výraznou přecitlivělostí.

Inhalace Bromhexinu 12 KM - kapek může vést k bronchokonstrikci.

Bromhexin KM nesmí být užíván pacienty se žaludečním nebo duodenálním vředem, neboť Bromhexin KM může ovlivnit žaludečně-střevní mukózní bariéru.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byla zaznamenána hlášení závažných kožních reakcí souvisejících s podáním bromhexin-hydrochloridu, jako je například erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)/toxická epidermální nekrolýza (TEM) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Pokud se objeví symptomy nebo příznaky progresivní kožní vyrážky (někdy ve formě puchýřů nebo slizničních lézí), je nutno neprodleně ukončit podávání bromhexin-hydrochloridu a vyhledat lékařskou pomoc.

Vzhledem k možnému hromadění hlenu a možnosti obstrukce dýchacích cest sekretem se nemá Bromhexin KM při porušené bronchomotorice a rozsáhlém množství hlenu (např. při vzácné primární ciliární dyskinezi) podávat.

Při poruše funkce ledvin nebo při těžké poruše funkce jater smí být Bromhexin KM užíván jen s obzvláštní opatrností (tzn. v delších intervalech nebo ve snížených dávkách).

Při závažné poruše funkce ledvin je třeba očekávat hromadění metabolitů bromhexin-hydrochloridu, které se tvoří v játrech. Zejména při dlouhodobé léčbě je třeba provádět patřičné kontroly jaterních funkcí.

Pomocné látky se známým účinkem:

Propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje 863 mg propylenglykolu v 1 ml (23 kapek).

Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat závažné nežádoucí účinky u dětí mladších 5 let.

I když nebylo prokázáno, že propylenglykol způsobuje reprodukční nebo vývojovou toxicitu u zvířat nebo lidí, může se dostat do plodu a byl nalezen v mléce. V důsledku toho má být podávání propylenglykolu těhotným nebo kojícím pacientkám posuzováno individuálně.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater se vyžaduje klinické sledování, protože byly hlášeny různé nežádoucí účinky připisované propylenglykolu, jako jsou např. renální dysfunkce (akutní

tubulární nekróza), akutní selhání ledvin a jaterní dysfunkce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném užívání přípravku Bromhexin KM s antitusiky může dojít k nebezpečnému hromadění hlenu v důsledku narušení kašlacího reflexu, a proto má indikace této kombinace léků být obzvláště pečlivě posouzena.

Nevhodná je kombinace s přípravky, které vyvolávají podráždění sliznice trávicího traktu (např. při současném podávání nesteroidních antiflogistik).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné závěry o užívání bromhexin-hydrochloridu v průběhu těhotenství. Bromhexin KM se má v průběhu těhotenství užívat pouze po důkladném posouzení poměru rizika a přínosu.

Kojení

Jelikož léčivá látka přechází do mateřského mléka, nesmí se Bromhexin KM užívat v období kojení.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou známy.

4.8 Nežádoucí účinky

Četnost nežádoucích účinků je stanovena podle následující konvence:

Velmi časté	($\geq 1/10$)
Časté	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté	($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
Vzácné	($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1,000$)
Velmi vzácné	($< 1/10\,000$)
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy imunitního systému

Vzácné: hypersenzitivní reakce

Není známo: anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku, angioedému a pruritu

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: nauzea, bolest břicha, zvracení, průjem

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné: vyrážka, kopřivka

Není známo: závažné nežádoucí kožní reakce (včetně erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu/toxické epidermální nekrolýzy a akutní generalizované exantematózní pustulózy).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Méně časté: horečka, dušnost.

Levomenthol a silice máty rolní mohou u astmatiků vyvolat laryngospasmus s následnými těžkými poruchami dýchání.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv,

Šrobárova 48,

100 41 Praha 10.

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Symptomy

Nebezpečné předávkování nebylo u lidí doposud zaznamenáno.

Byla publikována případová studie, podle níž došlo u 4 z 25 případů k překročení doporučeného dávkování bromhexin-hydrochloridu, které vyvolalo symptomy, které se projevíly zvracením a u 3 batolat zastřeným vědomím, ataxií, diplopií, lehkou metabolickou acidózou a tachypnoí. U batolat, která požíla až 40 mg bromhexin-hydrochloridu, se neobjevily žádné příznaky, i když u nich nebyla provedena dekontaminace.

U dospělých nebyl dosud nalezen žádný důkaz chronického toxického potenciálu.

Léčba

Po excesivním předávkování je nutná kontrola krevního oběhu a zavedení symptomatických terapeutických opatření.

Na základě nízké toxicity bromhexin-hydrochloridu nejsou zpravidla nutná razantní opatření ke snížení resorpce, popř. k urychlení jeho eliminace. Na základě farmakokinetických vlastností (zvýšený distribuční objem, zpomalení zpětného distribučního procesu a zvýšení proteinových vazeb) nelze očekávat výrazné ovlivnění eliminace dialýzou nebo forsírovanou diurézou.

Protože u dětí starších 2 let lze očekávat pouze mírné symptomy, a to i po požití velkého množství přípravku, dekontaminaci lze vynechat, pokud nebylo požit více než 80 mg bromhexin-hydrochloridu; pro mladší děti je stanoven odpovídající limit 60 mg bromhexin-hydrochloridu (6 mg/kg tělesné hmotnosti).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Expektorancia, kromě kombinací s antitusiky. Mukolytika.

ATC kód: R05CB

Bromhexin-hydrochlorid je syntetický derivát vasicinu, který je léčivou látkou rostlinného původu. Má sekretolytický a sekretomotorický účinek na oblast bronchiálního traktu.

V experimentech na zvířatech zvyšuje podíl serózního bronchiálního sekretu. Snížením viskozity a aktivizací řasinkového epitelu je podporováno vylučování hlenu. Po použití bromhexin-hydrochloridu stoupá koncentrace antibiotik (amoxicilin, erythromycin, oxytetracyklin) ve sputu a v bronchiálním sekretu. Klinická relevance není objasněna.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bromhexin-hydrochlorid se po perorálním podání prakticky kompletně absorbuje s poločasem rozpadu cca 0,4 hod. T_{max} činí po perorálním podání 1 hodinu. First-pass efekt činí přibližně 80 %. Během tohoto procesu vznikají biologicky aktivní metabolity. Vazba na plazmatické proteiny činí 99 %.

Pokles hladiny v plazmě má multifázový charakter. Poločas účinku je přibližně 1 hodina. Biologický poločas je přibližně 16 hodin. Tento stav je způsoben redistribucí malého množství bromhexin-hydrochloridu ze tkání. Distribuční objem činí přibližně 7 l/kg tělesné hmotnosti. U bromhexin-hydrochloridu nedochází k akumulaci.

Bromhexin-hydrochlorid prochází placentou, přechází do mozkomíšního moku a mateřského mléka.

Vylučování probíhá převážně ledvinami ve formě metabolitů, vytvářených v játrech. Vzhledem k vysoké vazbě na bílkoviny, velkému distribučnímu objemu a pomalé redistribuci z tkání do krve nelze očekávat výraznou eliminaci dialýzou nebo forsírovanou diurézou.

Při těžké poruše funkce jater lze očekávat snížení clearance základní substance. Při těžké poruše funkce ledvin nelze vyloučit prodloužení eliminačního poločasu metabolitů bromhexin-hydrochloridu.

Za fyziologických podmínek může bromhexin-hydrochlorid vytvářet v žaludku nitroso sloučeniny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

a) Chronická toxicita

Testy zahrnující podání velmi vysokých dávek po dlouhou dobu různým druhům zvířat (potkan, myš, pes) neodhalily výrazný toxický potenciál bromhexinu pro lidi v rámci běžného terapeutického použití.

b) Mutagenní a karcinogenní potenciál

V testech *in vitro* (Amesův test) a *in vivo/in vitro* testech (zkouška typu host-mediated assay) nebyl prokázán mutagenní účinek bromhexin-hydrochloridu.

V testech kancerogenity nebyl u potkanů zaznamenán karcinogenní potenciál bromhexin-hydrochloridu.

c) Reprodukční toxicita

Bromhexin-hydrochlorid prostupuje přes placentu. V experimentech na potkanech, myších a králících nebyl zaznamenán teratogenní potenciál. Vývoj a chování potomstva nebyly terapeutickým dávkováním ovlivněny. Bromhexin-hydrochlorid neměl vliv na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol
Glycerol
Levomenthol
Tekuté aroma máty rolní
Silice plodu fenyklu obecného pravého
Badyániková silice

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky
Doba použitelnosti po prvním otevření: 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Po prvním otevření nepoužívejte déle než 6 měsíců.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla (III třída) s kapátkem (přírodní HDPE), uzavřená šroubovacím uzávěrem (bílý PP), krabička
Velikost balení: 30 ml, 50 ml
Na trhu nemusí být současně obě velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Krewel Meuselbach GmbH
Krewelstrasse 2
53783 Eitorf
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

52/296/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 08.10.2003

Datum posledního prodloužení registrace: 11.4.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 12. 2020